

北里大学大学院獣医学系研究科

博士課程学位論文審査の結果と最終試験の成績

2024年2月15日

学位論文題目

高血圧モデルラットの病態に及ぼすヒト omentin-1 投与の影響に関する研究

氏名 岡村 勇汰 所属 獣医学専攻 獣医薬理学

審査委員 主査 北里大学 教授 久留主 志朗



副査 北里大学 教授 佐々木 宣哉



副査 北里大学 准教授 鎌田 亮



副査 岡山理科大学 講師 向田 昌司







審査の結果

合格

最終試験の成績

優

最 終 試 験 の 結 果 の 要 旨 お よ び 担 当 者


学位申請者	岡村 勇汰 (DV20002 獣医薬理学)			
学位論文題目	高血圧モデルラットの病態に及ぼすヒト omentin-1 投与の影響に関する研究			
担 当 者	主査	北里大学	教授	久留主 志朗 
	副査	北里大学	教授	佐々木 宣哉 
	副査	北里大学	准教授	鎌田 亮 
	副査	岡山理科大学	講師	向田 昌司 

成績：優

最 終 試 験 の 結 果 の 要 旨

審査員一同は、論文提出者に対し、2024年2月15日、その論文内容および関連事項について詳細な質疑を行った。その結果、論文提出者は博士（獣医学）の学位を受けるに相応しい学識と能力を有するものと認め、優と判定した。

論文審査の要旨および担当者

学位申請者	岡村 勇次 (DV20002 獣医薬理学)
学位論文題目	高血圧モデルラットの病態に及ぼすヒト omentin-1 投与の影響に関する研究
担当者	<div> 主査 北里大学 教授 久留主 志朗 副査 北里大学 教授 佐々木 宣哉 副査 北里大学 准教授 鎌田 亮 副査 岡山理科大学 講師 向田 昌司 </div> 

論文審査の要旨

高血圧は主要な加齢性疾患の一つであり、我が国において4300万人の高血圧患者がいるとされ、この疾患の多面的理解と治療戦略が求められている。本学位論文は、肥満関連性心血管疾患患者や動物モデルにおいて病態進展に伴い、血中濃度が低下すると報告されている脂肪組織由来アディポサイトカインの一つである omentin-1 が、高血圧モデル動物の病態を改善するか否かについて検討したものである。本論文は3章構成からなり、ヒト omentin-1 の in vivo 投与が、1) 老齢期の spontaneously hypertensive rat (SHR) (old-aged SHR) (第1章)、2) Otsuka Long-Evans Tokushima Fatty (OLETF) ラット (第2章)、そして3) 中齢期の SHR (middle-aged SHR) (第3章) の病態に対してどういう効果を示すかを詳細に解析してい

る。得られた結果は以下の通りである。

まず第 1 章では本態性高血圧の実験モデルとして頻繁に利用される SHR の老齢期（65～68 週齢）雄を用い、ヒト omentin-1（18 $\mu\text{g/kg/day}$ ）を 14 日間皮下投与後、各種検査を行った。その結果、老齢期 SHR の収縮期血圧の上昇及び摘出胸部大動脈の収縮増強及び弛緩反応障害に影響を及ぼさなかった。一方、左心室の間質線維化と拡張不全を改善する傾向を示した。腎機能については、尿量、尿中総蛋白質（TP）/クレアチニン、及び血漿中血液尿素窒素（BUN）/クレアチニンの上昇を抑制する傾向を示した。このように老齢期 SHR の高血圧には改善効果を示さないが、その合併症である心機能及び腎機能の低下を部分的に改善する可能性が示唆された。

続く第 2 章では肥満・2 型糖尿病による高血圧発症モデル動物の OLETF ラットを用い、29～33 週齢雄にヒト omentin-1（18-21 $\mu\text{g/kg/day}$ ）を 1 週間腹腔内投与しその効果を検討した。その結果、肥満、高血糖、及び全身の insulin 抵抗性指数（IR）に影響を及ぼさなかった。心機能には影響を及ぼさずに収縮期血圧を低下させ、摘出胸部大動脈の insulin 誘導性弛緩反応の収縮反応への反転を抑制した。この insulin 誘導性収縮反応は、endothelin（ET）受容体アンタゴニスト BQ-123 及び抗酸化薬 N-acetyl-l-cysteine（NAC）の前処置により抑制され、さらにヒト omentin-1 投与は OLETF ラット摘出胸部大動脈の内皮型一酸化窒素合成酵素（eNOS）のリン酸化低下を改善する傾向が示された。すなわち OLETF ラットにおいて omentin-1 が血管の IR 改善を介して降圧作用を示すことが示唆され、その機序として

著者は血管内皮のETや活性酸素種産生抑制を介したeNOS活性低下の抑制が関与していると間接的証拠から推測している。

第1章、2章の結果を受けて最後の第3章では、再びSHRモデルに戻り、中等度の高血圧を発症する中齢期（14～15週齢）雄ラットの高血圧とIRに及ぼす影響を絶食の同時処置と併せて検討している。ヒトomentin-1腹腔内投与（18 $\mu\text{g/kg/day}$ ）及び隔日絶食は中齢期SHRにおいて単独または同時処置ともに、収縮期血圧及び全身のIRに影響を及ぼさなかった。すなわち、ヒトomentin-1投与は週齢や高血圧の程度に依らずSHRの高血圧には影響せず、また絶食による血圧変化やIRにも影響を及ぼさない可能性が考えられた。

以上のように本研究では、ヒトomentin-1投与は動物モデルにおいて、本態性高血圧に対しては影響を及ぼさないものの、心臓及び腎臓における合併症に対しては保護的に働く可能性を見出した。さらにヒトomentin-1投与は血管のIR改善を介して肥満による高血圧を抑制することが示唆された。本研究は病態モデル動物、特に高齢動物について統計学的に十分な数を供試することが難しい状況下で遂行された。その中で、一定の成果となる知見を得られたと判断される。Omentin-1の作用機序など未解明の重要課題が残されているが、著者が考察しているように、今後その点の解明を進めることで新規高血圧治療薬の開発や治療法開発に繋げられるのではないかと期待される。本論文について、背景となる学術的知識から適切な問題設定を行い、その問題を明らかにするために主にin vivoでの生体機能解析をベースとしていろいろな生理・薬理・生化学的手法を駆使し、

データを収集している。そして上記のようにサンプル数が制限された中でのデータの取りまとめと解析ではあるが、統計的に正しい評価と考察を加えた学位論文として仕上がっている。

以上の総合的観点から、岡村氏は基礎獣医学における十分な研究業績、研究遂行能力、並びに学力を有していると判断され、博士（獣医学）を授与するに相当すると審査員一同で判断した。